小児の重症ループス腎炎における少量シクロホスファミドパルス療法、メチルプレドニゾロンパルス療法およびミゾリビンの3剤併用療法

藤永周一郎^{*1}・海野 大輔^{*1}・染谷朋之介^{*2}・大友 義之^{*3}

清水 俊明^{*2}・山城雄一郎^{*2}・金子 一成^{*4}

要 旨

シクロホスファミドパルス (IVCY) とメチルプレドニゾロンパルス (MPT) の併用療法は重症ループス腎炎に非常に有効であるが、年単位で大量・長期投与した場合、重篤な副作用が高率に発症する。一方、ミゾリビン (MZB) は、安全に長期投与が可能であるものの、単剤による効果は限定的である。

われわれは、4例の小児の重症ループス腎炎(組織像がIIIまたはIV型で腎機能障害を伴う)の寛解導入療法として少量・短期のIVCY(500 mg/m²を月1回、6ヵ月)とMPT(20 mg/kg/dayを2~3クール)およびMZB(4~5 mg/kg/day、朝食前1回投与)の3剤併用療法を施行した。この寛解導入療法により全例、腎機能障害や低補体血症の改善、蛋白尿の消失が得られ、約6ヵ月後に腎生検

を施行した3例では活動性病変の消失を確認し得た。

今後、長期の経過観察が必要だが、重症小児ループス腎炎の寛解導入療法として少量IVCY、MPTおよびMZBの3剤併用は有効な治療法になりうると思われる。

背 景

小児の全身性エリテマトーデス (SLE) は成人より重症であり、その合併症は多臓器に及ぶ。特にループス腎炎はSLEの主要な合併症(30~70%)であり、不適切な管理は末期腎不全へ陥る可能性がある¹⁾。ただし、十分な患者数によるprospective trialが存在しないため、小児ループス腎炎の最良の治療については依然として議論が残されている。

一方、成人においては、1990年代にNational Institute of Health (NIH)のグループが報告したシクロホスファミドパルス (IVCY) とメチルプレドニゾロンパルス (MPT) の併用療法が、寛解導入、再発抑制および腎機能保護に有用と評価され、重症ループス腎炎に対するゴールドスタンダードと見なされてきた。しかしながら、このプロトコールどおりに大量・長期投与した場合、性腺機能障害、無血管骨壊死や重症感染症などの重篤な副作用が懸念されるため、小児のループス腎炎の治療として当てはめるのには躊躇せざるを得ない。

そこでわれわれは、小児の重症ループス腎炎に対して、少量IVCY、MPTおよびミゾリビン (MZB) の三剤併用療法を施行し、臨床像、組織像ともに短期間に改善した4例を経験したため報告する。

^{*1}埼玉県立小児医療センター 腎臓科

(〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込2100番地)

^{*2}順天堂大学 小児科・思春期科

^{*3}順天堂大学練馬病院 小児科

^{*4}関西医科大学 小児科

Triple therapy with low-dose intravenous cyclophosphamide, pulse methylprednisolone and oral mizoribine for severe lupus nephritis in children

Shuichiro Fujinaga^{*1}, Daisuke Umino^{*1},
Tomonosuke Someya^{*2}, Yoshiyuki Ohtomo^{*3},
Toshiaki Shimizu^{*2}, Yuichiro Yamashiro^{*2},
Kazunari Kaneko^{*4}

^{*1}Division of Nephrology, Saitama Children's Medical Center

^{*2}Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

^{*3}Department of Pediatrics, Juntendo University Nerima Hospital

^{*4}Department of Pediatrics, Kansai Medical University

Key words: ループス腎炎

シクロホスファミドパルス

メチルプレドニゾロンパルス

ミゾリビン

表1 入院時主要検査所見 (症例1)

血 算		血清学的検査	
白血球	4000 / μ L	ASO	66 IU/ml
ヘモグロビン	9.9 g/dL	抗核抗体	640倍 (Homogeneous)
ヘマトクリット	29.90%	抗DNA抗体	300 IU/ml <
血小板	4.5×10^4 / μ L	抗dsDNA抗体	400 IU/ml <
血沈	75 mm/h	免疫複合体-C1q	14.2 μ g/ml
生化学的検査		HBs-抗原	(-)
総蛋白	4.9 g/dL	HCV-抗体	(-)
アルブミン	2.0 g/dL	IgG	1320 mg/dl
コレステロール	195 mg/dL	IgA	196 mg/dl
中性脂肪	584 mg/dL	IgM	120 mg/dl
AST	27 IU/L	C3	31 mg/dl
ASL	14 IU/L	C4	< 5 mg/dl
LDH	291 IU/L	一般尿検査	
ALP	412 IU/L	蛋白	3 +
尿素窒素	31 mg/dL	潜血	3 +
クレアチニン	0.84 mg/dL	白血球	(-)
尿酸	6.8 mg/dL	沈渣	
Na	138 mmol/L	赤血球	各視野10-19個
K	4.4 mmol/L	白血球	各視野 1-4個
Cl	109 mmol/L	円柱	顆粒、上皮
Ca	7.1 mg/dL	蛋白定量	485 mg/dl
P	3.1 mg/dL	蛋白/クレアチニン	2.7

表2 入院後経過 (症例1)

	治療前	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	7ヵ月
蛋白 (g/dl)	4.9	5.5	5.7	6.8	6.7	7.4	6.9	7.3
アルブミン (g/dl)	2	3	3.5	4	4	4.2	4.1	4.4
BUN (mg/dl)	31	29	16	16	14	14	14	17
クレアチニン (mg/dl)	0.84	0.54	0.53	0.55	0.51	0.52	0.5	0.57
C3 (mg/dl)	31	50	82	88	87	80	83	83
C4 (mg/dl)	<5	8	20	15	16	18	16	15
抗dsDNA抗体 (IU/ml)	400<	61	21	26	34	41	26	31
尿蛋白/クレアチニン	2.7	4.1	0.8	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2
PSL (mg/day)	-	40	25	20	15	12.5	10	10

症 例

症例1: 12歳, 女児。

主訴: 浮腫, 顔面の紅斑。

家族歴, 既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 平成15年5月の学校検尿にて血尿および蛋白尿を指摘され, 6月に前医受診。抗核抗体陽性(640倍)および軽度の低補体血症(C3 63, CH50 20)を認めたが, 尿所見が軽度異常(尿潜血1+, 蛋白1+)から正常になったため8月よりフォロー中止となっていた。しかし, 平

表3 入院時主要検査所見 (症例2)

血 算		血清学的検査	
白血球	1000 / μ L	ASO	285 IU/ml
ヘモグロビン	9.2 g/dL	抗核抗体	320倍 (Homogeneous)
ヘマトクリット	26.50%	抗DNA抗体	15.4 IU/ml
血小板	6.4×10^4 / μ L	抗dsDNA抗体	34.6 IU/ml
血沈	13 mm/h	フェリチン	14700 ng/ml
生化学的検査		HBs-抗原	(-)
総蛋白	5.8 g/dL	HCV-抗体	(-)
アルブミン	3.2 g/dL	IgG	1380 mg/dl
コレステロール	135 mg/dL	IgA	129 mg/dl
中性脂肪	179 mg/dL	IgM	42 mg/dl
AST	292 IU/L	C3	22 mg/dl
ASL	197 IU/L	C4	< 5 mg/dl
LDH	1789 IU/L	一般尿検査	
ALP	228 IU/L	蛋白	2 +
尿素窒素	25 mg/dL	潜血	1 +
クレアチニン	0.93 mg/dL	白血球	(-)
尿酸	3.0 mg/dL	沈渣	
Na	133 mmol/L	赤血球	各視野1-4個
K	4.6 mmol/L	白血球	各視野 < 1個
Cl	102 mmol/L	円柱	なし
Ca	8.0 mg/dL	蛋白定量	42 mg/dl
P	5.1 mg/dL	蛋白/クレアチニン	1

成16年1月上旬より、全身浮腫および顔面の紅斑出現し、1月22日に前医より紹介入院となった。

入院時現症：身長153 cm、体重45 kg (病前+3 kg)、体温37.5°C、血圧150/90 mmHg、意識清明。眼瞼結膜に貧血あり。頬部に蝶形紅斑あり。胸部・腹部異常所見なし。両眼瞼および四肢に浮腫あり。

入院時検査所見 (表1)：血算では汎血球減少、血沈亢進、生化学では低蛋白、低アルブミン血症および腎機能障害を認めた。免疫では低補体血症、抗DNA抗体、抗ds-DNA抗体は陽性だったが、その他の自己抗体やパルボウイルスPCRは陰性であった。尿検査では血尿および高度蛋白尿を認めた。

入院後経過 (表2)：入院時、小児SLEの診断基準²⁾6/12を満たしており、「ネフローゼ症候群、高血圧、腎機能障害を合併したループス腎炎」と診断した。速やかな臨床症状、腎機能の改善を期待してMPTを1クール施行したところ、血小板が正常化したため2月2日に1回目の腎生検を施行した。組織像は2003年度分類³⁾でIV-G

(A)と重症であったため、さらにMPTを2クール追加し、少量IVCY (500 mg/m²を月1回、6ヵ月)とMZB (5 mg/kg/日、朝食前1回投与)を併用しながらプレドニゾン (PSL)を40 mg/日より2~4週毎に2.5~5 mgずつ漸減した。以上の治療により尿蛋白は減少し、腎機能障害、低蛋白血症、低補体血症も改善したため3月4日に退院した。2回目のIVCY後の3月下旬に帯状疱疹に罹患した以外は、重症細菌感染症や骨密度低下は認めず、約6ヵ月間の併用療法により再燃なくPSLは10 mg/日まで減量可能だった。8月18日に2回目腎生検を施行し活動性病変の消失を確認 (III-C) したため、併用療法は終了し、維持療法はミコフェノール酸モフェチル (MMF) (1.5 g/日)と少量PSLへ変更したが、以後1年以上再燃は認めていない。

症例2：13歳、男児。

主訴：発熱。

家族歴：母方の叔母がSLE。母方の祖母が特発性血小板減少性紫斑病。

表4 入院後経過 (症例2)

	治療前	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	7ヵ月
蛋白 (g/dl)	5.8	7.1	7.4	7	7.1	7.1	7.5	7.4
アルブミン (g/dl)	3.2	4.2	4.6	4.3	4.6	4.4	4.7	4.6
BUN (mg/dl)	25	23	18	16	10	17	15	9
クレアチニン(mg/dl)	0.93	0.54	0.61	0.75	0.76	0.66	0.72	0.7
C3 (mg/dl)	22	77	109	92	99	90	86	98
C4 (mg/dl)	<5	<5	12	14	16	13	13	15
抗dsDNA抗体 (IU/ml)	35	25	10	7	5	5	5	4
尿蛋白/クレアチニン	1	0.1	0	0	0	0	0	0
PSL (mg/day)	-	40	25	20	17.5	15	12.5	10

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成16年3月下旬より発熱が持続し、前医にて汎血球減少を指摘、骨髓穿刺を施行され、血球貪食症候群との診断にて4月8日、当センターの感染免疫科に紹介入院。

入院時現症：身長159 cm、体重40 kg、体温40.5°C、血圧130/90 mmHg、意識清明。眼瞼結膜に貧血あり。胸部・腹部異常所見なし。皮膚発疹なし。両側の頸部に小豆大のリンパ節を数個触知。四肢に浮腫なし。

入院時検査所見 (表3)：血算では汎血球減少、生化学ではフェリチン高値、低蛋白血症、肝機能障害および腎機能障害を認めた。免疫では低補体血症、抗DNA抗体、抗ds-DNA抗体は陽性だったが、その他の自己抗体やパルボウイルスPCRは陰性であった。尿検査では蛋白尿を認めた。

入院後経過 (表4)：入院時、小児SLE診断基準の5/12を満たしており「血球貪食症候群を合併したSLE」と診断し、PSL 60 mg/日を開始したところ解熱し、白血球減少や肝機能障害も改善した。しかし、蛋白尿、腎機能障害が遷延するため、腎臓科に転科となり、4月14日に腎生検を施行した。組織像はIII-Aであり、腎機能障害、男児という危険因子を有するため、MPTを2クール施行し、症例1と同様の併用療法を開始した。以上の治療により尿蛋白は消失し、腎機能障害、低蛋白血症、低補体血症も改善したため5月20日に退院した。9月18日に2回目腎生検を施行し活動性病変の消失を確認(II)したため、併用療法は終了した。経過中の副作用は認めなかった。そして維持療法はMMF (1.5 g/日) と少量PSLへ変更したが、以後1年以上再燃は認めていない。

症例3：8歳、女児。

主訴：肉眼的血尿。

家族歴、既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成17年4月中旬に発熱し近医にて中耳炎と診断、抗生剤投与され解熱、4月26日より肉眼的血尿出現し、4月30日に当科に紹介入院。

入院時現症：身長136.2 cm、体重40 kg、体温36.7°C、血圧144/92 mmHg、意識清明。眼瞼結膜に貧血あり。胸部・腹部異常所見なし。皮膚に発疹なし。四肢に浮腫なし。

入院時検査所見 (表5)：血算では汎血球減少、血沈亢進、生化学では腎機能障害を認めた。免疫では低補体血症、抗DNA抗体、抗ds-DNA抗体は陽性だったが、その他の自己抗体やパルボウイルスPCRは陰性であった。尿検査では血尿および高度蛋白尿を認めた。

入院後経過 (表6)：入院時、小児SLEの診断基準6/12を満たしており、「腎機能障害、高血圧を合併したループス腎炎」と診断した。MPTを1クール施行したところ、血小板が正常化したため5月16日に1回目の腎生検を施行した。組織像はIII-Aであったが、障害糸球体は40%以上であったため、さらにMPTを2クール施行し、同様の併用療法を開始した。以上の治療により尿蛋白は消失し、腎機能障害、低蛋白血症、低補体血症も改善したため7月22日に退院した。平成18年1月6日に2回目腎生検を施行し活動性病変の消失を確認(III-C)したため、併用療法は終了した。経過中の副作用は認めなかった。そして維持療法はMMF (1.0 g/日) と少量PSLへ変更したが、再燃は認めていない。

症例4：14歳、男児。

主訴：顔面の紅斑。

家族歴：母方の祖母が慢性関節リウマチ。

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成16年5月の学校検尿にて血尿、蛋白尿指

表5 入院時主要検査所見 (症例3)

血 算		血清学的検査	
白血球	3200 / μ L	ASO	159 IU/ml
ヘモグロビン	7.2 g/dL	抗核抗体	1280倍 (Homogeneous)
ヘマトクリット	22.30%	抗DNA抗体	155 IU/ml
血小板	3.5×10^4 / μ L	抗dsDNA抗体	400 IU/ml <
血沈	72 mm/h	免疫複合体-C1q	52.9 μ g/ml
生化学的検査		HBs-抗原	(-)
総蛋白	6.2 g/dL	HCV-抗体	(-)
アルブミン	3.5 g/dL	IgG	1230 mg/dl
コレステロール	228 mg/dL	IgA	198 mg/dl
中性脂肪	274 mg/dL	IgM	80 mg/dl
AST	19 IU/L	C3	< 16 mg/dl
ASL	7 IU/L	C4	< 5 mg/dl
LDH	340 IU/L	一般尿検査	
ALP	294 IU/L	蛋白	3 +
尿素窒素	25 mg/dL	潜血	3 +
クレアチニン	1.15 mg/dL	白血球	1 +
尿酸	9.1 mg/dL	沈渣	
Na	143 mmol/L	赤血球	各視野50-99個
K	4.5 mmol/L	白血球	各視野 1-4個
Cl	114 mmol/L	円柱	顆粒、上皮
Ca	7.8 mg/dL	蛋白定量	225 mg/dl
P	2.6 mg/dL	蛋白/クレアチニン	2.3

表6 入院後経過 (症例3)

	治療前	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	7ヵ月
蛋白 (g/dl)	6.2	5.8	6.1	6.7	6.8	6.7	7.1	7.2
アルブミン (g/dl)	3.5	3.5	4	4.5	4.5	4.5	4.7	4.5
BUN (mg/dl)	25	19	16	17	16	15	17	18
クレアチニン(mg/dl)	1.15	0.59	0.58	0.7	0.64	0.69	0.6	0.7
C3 (mg/dl)	16	39	69	88	96	94	109	114
C4 (mg/dl)	6	6	9	11	14	15	12	12
抗dsDNA抗体 (IU/ml)	400 <	53	19	16	21	22	22	27
尿蛋白/クレアチニン	2.3	0.4	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
PSL (mg/day)	-	40	30	20	17.5	15	12.5	10

摘。6月10日、順天堂大学病院小児科を受診し、汎血球減少、低補体血症、抗核抗体陽性を指摘されループス腎炎と診断。7月16日に腎生検を含めた精査加療目的にて同院に入院。

入院時現症：身長154.7cm、体重42.9kg、体温

37.3°C、血圧110/58mmHg、意識清明。顔面に蝶形紅斑あり。胸部・腹部異常所見なし。四肢に浮腫なし。

入院時検査所見(表7)：血算では汎血球減少、生化学では低蛋白、低アルブミン血症、腎機能障害を認めた。免疫では低補体血症、抗ds-DNA抗体は陽性だったが、

表7 入院時主要検査所見 (症例4)

血 算		血清学的検査	
白血球	3000 / μ L	抗核抗体	1280倍 (Homogeneous)
ヘモグロビン	8.6 g/dL	抗dsDNA抗体	400 IU/ml <
ヘマトクリット	24.40%	HBs-抗原	(-)
血小板	10.8 $\times$ 104 / μ L	HCV-抗体	(-)
生化学的検査		IgG	1203 mg/dl
総蛋白	4.9 g/dL	IgA	293 mg/dl
アルブミン	2.1 g/dL	IgM	160 mg/dl
コレステロール	243 mg/dL	C3	56 mg/dl
中性脂肪	315 mg/dL	C4	11 mg/dl
AST	28 IU/L	一般尿検査	
ASL	16 IU/L	蛋白	3 +
LDH	303 IU/L	潜血	3 +
尿素窒素	27 mg/dL	白血球	1 +
クレアチニン	0.91 mg/dL	沈渣	
尿酸	7.0 mg/dL	赤血球	各視野50-99個
Na	142 mmol/L	白血球	各視野 1-4個
K	5.0 mmol/L	円柱	顆粒、上皮
Cl	111 mmol/L	蛋白定量	387 mg/dl
Ca	8.1 mg/dL	蛋白/クレアチニン	6.2

表8 入院後経過 (症例4)

	治療前	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	7ヵ月
蛋白 (g/dl)	4.9	5.1	6.7	6.8	6.3	6.9	6.8	6.8
アルブミン (g/dl)	2.1	2.9	4.4	4.3	4.1	4.4	4.4	4.2
BUN (mg/dl)	27	22	37	22	13	8	21	11
クレアチニン(mg/dl)	0.91	0.68	0.82	0.66	0.54	0.57	0.6	0.57
C3 (mg/dl)	56	86	111	112	103	102	98	92
C4 (mg/dl)	11	13	25	22	26	21	19	20
抗dsDNA抗体 (IU/ml)	400 <		6	5	5	9	14	9
尿蛋白/クレアチニン	6.2	7.9	0.5	0.5	0.2	0.1	0.1	0.1
PSL (mg/day)	-	40	35	25	20	15	12.5	10

その他の自己抗体は陰性であった。尿検査では血尿および高度蛋白尿を認めた。

入院後経過 (表8): 入院時, 小児 SLE の診断基準 6/12 を満たしており, 「ネフローゼ症候群, 腎機能障害を合併したループス腎炎」と診断し, 7月20日に腎生検を施

行した。組織像はIV-G(A)と重症であり, 男児および腎機能障害という危険因子も有するため MPT を3クール施行し, 同様の併用療法を開始した。以上の治療により尿蛋白は減少し, 腎機能障害, 低蛋白血症, 低補体血症も改善したため, IVCY は6ヵ月で中止したが, その後1

年以上 MZB と少量 PSL で寛解を保っている。

考 察

ステロイド薬や免疫抑制剤などの疾患自体の治療法の向上のみならず抗生剤、降圧剤、透析療法や腎移植などの補助療法の進歩により、小児 SLE 患者の予後は年々改善しており、本邦ではその生存率は5年生存率で96%、10年でも92%と報告されている⁴⁾。しかしながら中枢神経障害(10年生存率82.8%)および腎不全(5年生存率33.3%)は、依然として生命予後の危険因子である⁴⁾。さらに小児のループス腎炎患者では、もっとも重症な組織像であるびまん性増殖性腎炎の頻度が高く(40~50%)、腎不全の移行も18~50%と高率である⁵⁾。したがって、その治療法の確立は急務であるが、症例数が少ないため小児の無作為比較試験(RCT)は存在しない。

一方、成人の重症ループス腎炎の治療は、過去30年に渡って米国のNIHによって3つのRCTが施行されている。まず107人の活動性ループス腎炎において施行された長期(中央値7年)のRCT[PSL単独群、アザチオプリン(AZA)併用群、AZA+CY内服併用群、IVCY併用群]では、IVCY併用群のみがPSL単独群より有意に腎不全の移行が低いことが示された⁶⁾。つぎに65人の重症ループス腎炎(ネフローゼ症候群/腎機能障害)に対して施行されたRCT(MPT群:月1回6ヵ月、短期IVCY群:月1回6ヵ月、長期IVCY群:月に1回6ヵ月、その後3ヵ月に1回2年)において、MPT群は長期IVCY群より血清クレアチンが2倍に悪化する確率が有意に高く、また、長期IVCY群は短期IVCY群より有意に再燃率が低いことが報告され、IVCYの長期投与の有用性が明らかにされた⁷⁾。さらに82人の増殖性ループス腎炎に施行されたRCT(MPT群、IVCY群、MPT+IVCY併用群)において、MPT+IVCY併用群はMPT群より有意に寛解率が高く、さらにIVCY群より長期観察(中央値11年)において血清クレアチンが2倍に悪化する確率が有意に低いことが報告された⁸⁾。以上の結果よりMPT+IVCY併用療法の有用性はあきらかであるが、長期投与により無血管性骨壊死(31%)、骨粗鬆症(21%)、感染(32%)、無月経(52%)などの副作用が高率に出現することが問題になっている⁹⁾。

近年、IVCY療法を少量、短期間に限定しAZAやMMFによる維持療法へ変更しても、conventionalな投与法と治療効果は同等もしくはそれ以上で副作用も少ないという報告も散見する。少量、短期間投与群と大量、長期間投与群の有効性を比較検討したThe Euro-Lupus

Nephritis Trial (ELNT)のRCTでは、NIHの患者群とは異なり危険因子である黒人がほとんど含まれていないものの、両群の寛解率、再発率は同等で、重症感染症は少量・短期投与群において約半分に減少した¹⁰⁾。また、Contrerasらは、まず4~7ヵ月間のIVCY短期投与を行い、その後の維持療法として、IVCY継続群、AZA群およびMMF群の3群へ振り分けて比較検討しており、72ヵ月の観察期間において、AZA群およびMMF群の死亡率、腎不全率、入院日数、感染症、無月経などの副作用は、IVCY継続群のそれより有意に低く、さらにMMF群は再発率も有意に低いことを示した¹¹⁾。われわれの症例もIVCYは6ヵ月間の短期投与に限定したが、いずれの症例も短期間に検査所見は改善し、うち3例は組織像でも活動性病変の消失を確認し得た。そして維持療法としてMMFあるいはMZBと少量PSLへ変更しているが、現在まで全例寛解を保っている。なお、ループス腎炎に対するMMFの投与は、保険適応外になるため患者および保護者の紙面によるインフォームドコンセントと当センターの倫理委員会の承認を得てから使用している。

MZBは約20年前に本邦で開発された代謝拮抗剤で、腎移植後の拒絶反応、ループス腎炎、IgA腎症で有効例が報告されてきたが、重症例での単独治療による効果は不十分である。しかし、その効果は濃度依存性で、実際、大量投与により十分な血中濃度を得ることで有効であったという報告も散見する¹²⁾。その作用機序は、濃度依存性に14-3-3蛋白のグルココルチコイド受容体転写活性を増強し、ステロイドの作用を増強するためとされている¹³⁾。したがって、われわれはMZB最高血中濃度を上昇させるため投与法を朝食前1回投与へ変更し、対象が活動性の高い小児ループス腎炎であることを考慮して、IVCYおよびMPTを併用したが、短期的には重篤な副作用や再燃を認めず速やかにPSLの減量が可能であった。

以上より、今後、長期の経過観察やさらに症例数を増やす必要があるが、ICVY、MPTおよびMZBの3剤による寛解導入療法は比較的安全に施行可能であり、重症小児ループス腎炎において有用な選択肢になりうると思われる。

文 献

- 1) Niaudet, P.: Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 14: 158-166, 2000
- 2) 渡邊言夫: 厚生省心身障害研究報告書、昭和60年度研究業績集. 31, 1986
- 3) Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., Seshan S.

- V., Alpers C.E., Appel G.B., Balow J.E., Bruijn J.A., Cook T., Ferrario F., Fogo A.B., Ginzler E.M., Hebert L., Hill G., Hill P., Jennette J.C., Kong N.C., Lesavre P., Lockshin M., Looi L.M., Makino H., Moura L.A., Nagata M. : The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 65 : 521-530, 2004
- 4) Takei, S., Shigemori, M., Imanaka, H., Mori, H., Nerome, Y., Kanekura, S., Takezaki, T., Hokonohara, M., Miyata, K., Fujikawa, S. Clinical feature of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus : Results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatrica Japonica.* 39 : 250-256, 1997
- 5) Bartosh S.M., Fine R.N., Sullivan E.K. : Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus : a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation.* 72 : 973-978, 2001
- 6) Austin H.A. 3rd., Kippel J.H., Balow J.E., le Riche N.G., Steinberg A.D., Plotz P.H., Decker J.L. : Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisolone and cytotoxic drug. *N Engl J Med.* 314 : 614-619, 1986
- 7) Boumpas D.T., Austin H.A. 3rd., Vaughn E.M., Klippel J.H., Steinberg A.D., Yarboro C.H., Balow J.E. : Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 340 : 741-745, 1992
- 8) Gourley M.F., Austin H.A. 3rd., Scott D., Yarboro C.H., Vaughan E.M., Muir J., Boumpas D.T., Klippel J.H., Balow J.E., Steinberg A.D. : Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 125 : 549-57, 1996
- 9) Illei G.G., Austin H.A., Crane M., Collins L., Gourley M.F., Yarboro C.H., Vaughan E.M., Kuroiwa T., Danning C.L., Steinberg A.D., Klippel J.H., Balow J.E., Boumpas D.T. : Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 135 : 248-57, 2001
- 10) Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D., Sebastiani G.D., Garrido Ed Ede R., Danieli M.G., Abramovicz D., Blockmans D., Mathieu A., Direskeneli H., Galeazzi M., Gul A., Levy Y., Petera P., Popovic R., Petrovic R., Sinico R.A., Cattaneo R., Font J., Depresseux G., Cosyns J.P., Cervera R. : Immunosuppressive therapy in lupus nephritis : the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 46 : 2121-31, 2002
- 11) Contreras G., Pardo V., Leclercq B., Lenz O., Tozman E., O'Nan P., Roth D. : Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 350 : 971-80, 2004
- 12) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Sato T, Ito E. : Mizoribine oral pulse therapy for a patient with severe lupus nephritis. *Pediatr Int.* 45 : 488-90, 2003
- 13) Takahashi S., Wakui H., Gustfsson J.A., Zilliacus J., Itoh H. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 274 : 87-92, 2000.

Triple therapy with low-dose intravenous cyclophosphamide, pulse methylprednisolone and oral mizoribine for severe lupus nephritis in children

*1Division of Nephrology, Saitama Children's Medical Center

*2Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

*3Department of Pediatrics, Juntendo University Nerima Hospital

*4Department of Pediatrics, Kansai Medical University

Shuichiro Fujinaga*¹, Daisuke Umino*¹, Tomonosuke Someya*², Yoshiyuki Ohtomo*³,
Toshiaki Shimizu*², Yuichiro Yamashiro*², Kazunari Kaneko*⁴

Although combination therapy with intravenous cyclophosphamide (IVCY) and pulse methylprednisolone has been reported to be effective for patients with severe lupus nephritis, its long-term use significantly causes considerable toxic effect. Mizoribine (MZB) has been applied without serious adverse effects in the treatment of lupus nephritis. However its clinical efficacy was reported to be limited in patients with mild case of lupus nephritis.

We treated four children with severe lupus nephritis by triple therapy with low-dose IVCY (500 mg/m², cumulative dose of 3 g/m²), oral MZB (4-5 mg/kg/day) and steroids (2-3 courses of pulse methylprednisolone followed by oral prednisolone) who achieved complete remission with renal histological improvements in a short period of time, and without significant adverse effects.

From these findings, the triple therapy could be an alternative to achieve remission in children or adolescents with severe lupus nephritis, but long-term study is needed to confirm our preliminary findings.